

博士(医学) 草ヶ谷 英樹

論文題目

Toll-like receptor-mediated airway IL-17C enhances epithelial host defense in an autocrine/paracrine manner

(Toll 様受容体を介して誘導された気道の IL-17C は、自己分泌的に上皮の宿主防御を増強する)

論文審査の結果の要旨

上皮細胞由来の IL-17C は自然免疫系への関与が示唆されているが、生体内での機能や発現制御機構は未解明な点が多い。IL-17C の特異的受容体である IL-17RE は皮膚、腸管などの上皮性組織に強発現し、IL-17C は腸管上皮やケラチノサイトにおいて炎症性サイトカインを誘導し生体防御的に作用することが報告されている。また Toll-like receptor (TLR)リガンドが腸管上皮における IL-17C 発現を誘導することが示され、IL-17C は前述のごとく腸管上皮に作用することから、自己分泌メカニズムにより腸管感染防御的に関わることが示唆されているが、呼吸器疾患と IL-17C の関与を示した研究は非常に少ない。申請者はヒト気管上皮初代培養細胞を用いて、気道生体防御における IL-17C の役割と IL-17C 発現制御メカニズムを検討した。気管上皮細胞を種々の TLR リガンドで刺激した結果、TLR3 リガンドの PolyI:C が最も強く IL-17C 発現を誘導するとともに、human β -defensin (hBD) 2, colony-stimulating factor (CSF) 3、S100A12 等の生体防御関連遺伝子発現を誘導することが示された。この発現は TLR3/TRIF/NF- κ B 経路の阻害により減弱することから、PolyI:C による IL-17C ならびに生体防御関連遺伝子発現の誘導は、この経路を介することが確認された。さらに IL-17C が気管上皮細胞において直接的に生体防御関連遺伝子発現を誘導することが示され、加えて IL-17RE ノックダウンにより PolyI:C によって誘導される IL-17C 発現は影響を受けずに、生体防御関連遺伝子発現は減弱することが示された。すなわち PolyI:C により誘導された IL-17C は自己分泌的に気管上皮細胞に作用し、間接的にさらに生体防御関連遺伝子の発現増強に寄与していると考えられた。気道上皮での防御における IL-17C の関与が明らかになったことを高く評価し、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 戸倉 新樹

副査 渡邊 裕司

副査 永田 年